

Realität und Vision: Phase-3-Tests in der Desinfektion

Dr. Jürgen Gebel*¹, Prof. Dr. Johannes K. Knobloch², Anna Ulatowski³, Dr. Florian H. H. Brill³, Dr. Marvin Rausch¹

¹ Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit der Universitätsklinik Bonn, VAH-Referenzlabor

² Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Arbeitsbereich Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg,

³ Dr. Brill + Partner GmbH Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Hamburg

■ Einführung

Die Testung und Listung von Desinfektionsmitteln für den humanmedizinischen Bereich wurde in Deutschland ab 1959 zunächst durch die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) und seit 2003 durch den Verbund für Angewandte Hygiene (VAH) abgesichert. Die Prüfmethode und Anforderungen, die zu einer Zertifizierung und Listung durch den VAH führen, sind veröffentlicht, werden kontinuierlich überprüft und bei Bedarf neuen Erfordernissen angepasst.

Desinfektionsmittel werden grundsätzlich in zwei Stufen geprüft:

1. Die erste Stufe umfasst die *in-vitro*-Versuche, die in Reagenzgläsern durchgeführt werden und eine Beurteilung über die Wirksamkeit unterschiedlicher Indikatororganismen bei unterschiedlichen Bedingungen ermöglichen. Hierbei werden zunächst qualitative und dann quantitative Suspensionsversuche herangezogen.
2. Darauf folgt eine zweite Stufe, in der die jeweiligen Desinfektionsverfahren mit praxisnahen Prüfmethode getestet werden. Für die hygienische Händewaschung und die hygienische Händedesinfektion werden hierfür die Testorganismen auf die Hände von Probanden aufgebracht. Für die chirurgische Händedesinfektion und die Hautantiseptik wird die autochthone Bakterienflora der Hände bzw. der Haut von Probanden genutzt. Die Wirksamkeit von Flächendesinfektionsmitteln wird mit Metall oder PVC-Testflächen als Carrier der Testorganismen überprüft, die von Instrumentendesinfektionsmitteln mit Mattglas-Keimträgern und die von chemothermischen Wäschedesinfektionsverfahren mit Batist-Läppchen.

Auf europäischer Ebene werden die Testverfahren und Anforderungen an chemische Desinfektionsverfahren und Antiseptika im Gremium CEN TC 216 normiert. Dieses europäische Normungsgremium hat die Philosophie der von der DGHM vorgegebenen stufenweisen Testung übernommen und daraus eine Teststruktur abgeleitet, die sich in 2 Phasen mit insgesamt 3 Stufen aufgliedert, die sich auch so in den aktuellen Testmethoden des VAH wiederfinden:

1. Phase-1-Tests lassen als qualitative Suspensionsversuche eine grundsätzliche Aussage zur Wirksamkeit eines chemischen Desinfektionsmittels gegenüber den Testorganismen zu. Sie ermöglichen eine qualitative Beurteilung, ob das Desinfektionsmittel in der Lage ist, die Mikroorganismen effektiv abzutöten oder ihre Vermehrung zu hemmen.

2. Die Phase-2/Stufe-1-Tests sind quantitative Suspensionsversuche, die eine quantitative Bemessung der Reduktionsleistung zulassen.
3. In Phase 2/Stufe 2 werden praxisnahe Keimträgerversuche durchgeführt.

■ Anforderungen an Phase-3-Tests in den europäischen Normen

In der übergreifenden europäischen Norm EN 14885 werden im Anhang D auch Anforderungen an Phase-3-Tests formuliert, in denen die Wirksamkeit der jeweiligen Verfahren in der realen Anwendung vor Ort in der Praxis darstellt werden sollen. Bisher wurden weder vom CEN TC 216 noch vom VAH Phase-3-Tests etabliert.

Phase-3-Tests gemäß DIN EN 14885 für die Flächendesinfektion umfassen Feldversuche unter realen Bedingungen sowie Tests unter simulierten Anwendungen. Im Anhang D der Norm sind Leitlinien für die Gestaltung von Feldversuchen und simulierten Anwendungstests aufgeführt. Dabei sind sowohl Sicherheitsaspekte als auch lokale gesetzliche Anforderungen zu beachten. Zusätzlich können historische Gebrauchsdaten genutzt werden, um die Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln zu bewerten. Bei der Auswahl der Probeentnahmestellen ist es wichtig, repräsentative Bereiche zu berücksichtigen, die potenziell hohe mikrobielle Belastungen aufweisen oder besondere Anforderungen wie schwer erreichbare Ecken von Ausrüstungsgegenständen erfüllen. Ebenso ist die Festlegung der Zeitpunkte der Probenahme von Bedeutung.

Es sollte zudem berücksichtigt werden, ob der Test mit der natürlichen Mikroflora durchgeführt wird oder eine gezielte Kontamination eingebracht wird. Die Tests sollten unter typischen Einsatzbedingungen durchgeführt werden, um aussagekräftige Daten zu erhalten und die Wirksamkeit unter realistischeren Bedingungen zu beurteilen. Die Ergebnisse der Phase-3-Tests sollen statistisch analysiert werden, um die Wirksamkeit des Produkts zu bewerten. Es ist wichtig, objektive Kriterien festzulegen, um die Ergebnisse zu interpretieren. Diese Aspekte tragen dazu bei, dass die Tests standardisiert und vergleichbar sind. Die Umsetzung dieser Anforderungen erfordert umfangreiche Ressourcen sowie sorgfältige Planung und Durchführung. Die zusätzliche Ausrichtung von Ringversuchen ist ein wichtiger Schritt, um die angewendeten Testmethoden zu validieren und die Zuverlässigkeit sowie Vergleichbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen.

■ Derzeitiger Stand der Entwicklung von Phase-3-Tests

Momentan werden im medizinischen Bereich vor allem mikrobiologische Prozesskontrollen durchgeführt, welche neben der Aufdeckung von Prozessfehlern in Aufbereitungs- bzw. Reinigungs- und Desinfektionsprozessen auch der Kontrolle von erneut auftretenden Kontaminationen durch unsachgemäße Nutzung oder Lagerung dienen. Dies ist zum Beispiel der Fall bei der regelmäßigen mikrobiologischen Überprüfung von Endoskopen nach der Aufbereitung oder bei der Überprüfung von Sterilisatoren, Reinigungs- und Desinfektionsgeräten oder Wäscheaufbereitungsverfahren mittels Bio-Indikatoren. Im Bereich der Händedesinfektion werden häufig Abklatsch-Untersuchungen zur Kontrolle der Compliance des Personals herangezogen. Auch für die Überprüfung der Umsetzung von Flächendesinfektionsverfahren werden Abklatsch-Untersuchungen, Tupfer-Abstrichverfahren bzw. Schwamm-Wischverfahren zur Kontrolle durchgeführt. Zu beachten ist, dass mit diesen Methoden in der Regel nur die Wirksamkeit gegenüber Erregern kontrolliert werden kann, die auf festen Nährmedien leicht anzüchtbar sind (aerobe Bakterien und Pilze). Der Anzuchtversuch von viralen Kontaminationen auf unbelebten Oberflächen ist grundsätzlich zwar möglich [1, 2], jedoch methodisch sehr aufwändig. Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (PCR etc.) sollten für die Beurteilung der Effektivität von Desinfektionsverfahren gegenüber Viren nicht eingesetzt werden [3].

Gerade im Bereich der Flächendesinfektion ist festzustellen, dass abgestimmte und auf das jeweilige Anwendungsverfahren zugeschnittenen Überprüfungen der Wirksamkeit unter Realbedingungen nicht verfügbar sind. Die Etablierung von Phase-3-Testverfahren in medizinischen Einrichtungen im Sinne von Feldtests in der Praxis versprechen die größte Aussagekraft für die reale Effektivität von Desinfektionsmitteln in der Anwendung. Die Durchführung von Feldtests stellt jedoch eine große Herausforderung dar. Die bei Phase-1- und Phase-2-Tests angewendete Beurteilung der Wirksamkeit durch die Berechnung von Reduktionsfaktoren kann aufgrund der überwiegend geringen mikrobiellen Belastung auf unbelebten Oberflächen in medizinischen Einrichtungen nicht umgesetzt werden. Die üblicherweise geforderten Organismus-abhängigen Reduktionsfaktoren von 3 bis 5 \log_{10} -Stufen können rechnerisch nicht erreicht werden, wenn typische Umgebungskontaminationen als Ausgangskontamination angenommen werden [4, 5, 6]. Deshalb müssen für Feldtests in der Praxis zukünftig geeignete Kriterien entwickelt werden, welche für die Anwenderinnen und Anwender der Desinfektionsverfahren eine nachvollziehbare Bewertung ableiten lassen.

Da Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen im Gesundheitswesen das Erreichen einer biologischen Sicherheit für Patientinnen und Patienten sowie Beschäftigte zum Ziel haben, ist der erreichte Status desinfizierter Oberflächen ein mögliches Bewertungskriterium für Feldtests in der Praxis. Ein wesentliches Kriterium sollte deshalb ein fehlender Nachweis pathogener Mikroorganismen (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacterales*, Enterokokken etc.) sein. Für die Bewertung der Reinheit von Oberflächen im Krankenhaus im laufenden Betrieb werden derzeit aerobe Koloniezahlen (*aerobic colony count*, ACC) von $\leq 2,5$ Kolonie bildenden Einheiten (KBE)/ cm^2 als Grenzwert für einen akzeptablen Status von Oberflächen vorgeschlagen und an-

gewendet [4, 7, 8]. Die Nutzung von Untersuchungsergebnissen im laufenden Betrieb medizinischer Einrichtungen ist für das Ziel der Wirksamkeitsprüfung von Desinfektionsmitteln jedoch wenig geeignet, da bei einem Nachweis von Keimen in der quantitativen Kultur nicht zwischen unzureichender Wirksamkeit der eingesetzten Substanzen und einer bereits erfolgten Rekontamination nach erfolgreicher Desinfektion unterschieden werden kann. Deshalb sollte das Prüfprotokoll für Feldtests in der Praxis vorsehen, dass die Probenahme unmittelbar am Ende der vom Hersteller ausgelobten Einwirkzeit erfolgt und die zu testenden Oberflächen während der Einwirkzeit vor Rekontamination geschützt bleiben. Für Probenahmen unmittelbar nach einem Desinfektionsprozess ohne erneute Rekontamination erscheint ein Grenzwert von $\leq 2,5$ KBE/ cm^2 zu hoch. Nach DIN 10113-2:2023-02 werden für die Auswertung von nährmedienbeschichteten Entnahmeverrichtungen (Abklatschverfahren) sechs Kategorien bakteriellen Wachstums unterschieden und die Stufen 2 (≤ 10 KBE/25 cm^2) oder 3 (≤ 30 KBE/25 cm^2) könnten als Kriterium herangezogen werden. Da Abklatschverfahren nur auf planen Oberflächen möglich sind, sollte die quantitative Kultur im Rahmen von Feldtests in der Praxis durch Abstrich definierter Oberflächen (Bestimmung durch Ausmessen oder Verwendung steriler Schablonen) mittels beflockter Tupfersysteme mit flüssigem Transportmedium und anschließendem Ausplattieren definierter Volumen erfolgen. Die Verwendung solcher Tupfersysteme ermöglicht zusätzlich die Ausbringung von definierten Aliquots des Transportmediums auf unterschiedlichen Selektivnährmedien und erleichtert die Auffindung potenziell pathogener Organismen. Bei der Verwendung von Tupfersystemen mit flüssigem Transportmedium im Rahmen von Feldtests können eine Grenze von ≤ 1 KBE/ cm^2 sowie ein fehlender Nachweis pathogener Organismen als gemeinsame Bewertungskriterien herangezogen werden.

Die Festlegung der Räumlichkeiten und den darin befindlichen Oberflächen für die Durchführung von Feldtests in der Praxis stellt eine weitere Herausforderung dar. Die im Feldtest zu prüfenden Oberflächen sollten wie in der DIN EN 14885 Anlage D vorgeschlagen zum Zeitpunkt der Anwendung des zu prüfenden Desinfektionsmittels eine möglichst hohe Kontamination aufweisen. Hierzu empfehlen sich Voruntersuchungen mit quantitativer Kultur und Probenahme mit Tupfersystemen mit flüssigem Transportmedium zur Bestimmung der mikrobiellen Gesamtbelastung sowie der relativen Häufigkeit pathogener Organismen als Basiswerte für statistische Auswertungen. Es ist empfehlenswert, dass zu den gewählten Zeitpunkten der Wirksamkeitsprüfung die Kontamination von Oberflächen für Feldtests regelhaft die Grenzwerte für einen akzeptablen Zustand von Oberflächen in medizinischen Einrichtungen überschreitet ($> 2,5$ KBE/ cm^2) und auch regelmäßig der Nachweis pathogener Organismen zu erwarten ist. Untersuchungen ohne Einwirkungen von Desinfektionsmitteln sollten auch fortlaufend während der Durchführung von Feldtests durchgeführt werden, um Einflüsse möglicher Nutzungsänderungen in den festgelegten Räumlichkeiten zu vermeiden. Die in der Norm alternativ aufgeführte Einbringung gezielter Kontaminationen ist in medizinischen Einrichtungen selbst für als nicht pathogen geltende Organismen kritisch zu bewerten, da bei schwer immunsupprimierten Personen auch solche Organismen po-

tenziell Infektionen verursachen können. Durch die Einbringung gezielter Kontaminationen würden unrealistisch hohe mikrobielle Belastungen erreicht werden, welche die Aussagekraft des Feldtests schmälern würde.

Neben den Anforderungen an eine repräsentative Kontamination der Oberflächen sollten die gewählten Räumlichkeiten während der Durchführung der Untersuchungen für den Feldtest die Einhaltung der ausgelobten Einwirkzeit ohne erneute Rekontamination der Oberflächen gewährleisten. Dies kann entweder durch Durchführung in Räumlichkeiten ohne ständigen Aufenthalt von Patientinnen und Patienten sowie Beschäftigten (z. B. am Tagesende des Betriebs von Funktionsbereichen) oder durch Abdeckung von Oberflächen während der Einwirkzeit bis zur Probenahme erreicht werden.

Die Einhaltung der vorgeschlagenen Kriterien sowie eine häufige Wiederholung einzelner Untersuchungen innerhalb eines Feldtests in der Praxis mit und ohne vorangegangenen Desinfektionsvorgang ermöglichen sowohl deskriptive als auch statistisch bewertbare Prüfberichte, welche eine hohe Aussagekraft für die Wirksamkeit in der realen Anwendung von Desinfektionsmitteln besitzen. Hierbei kann bei einer ausreichenden Anzahl von Einzeluntersuchungen innerhalb eines Feldtests die Wirksamkeit neuer Produkte ggf. auch anhand einer statistischen Bewertung der Reduktionen für einzelne Produkte erfolgen und nicht nur, wie in der DIN EN 14885 vorgeschlagen, durch den Vergleich von zwei verschiedenen Produkten erzielt werden. Dies wurde in einer kürzlich publizierten Studie zu einem Phase-3-Feldtest erstmals erfolgreich umgesetzt [9]. Im Gegensatz zu Prüfverfahren der Phase 1 und Phase 2 sind für Feldtests jedoch zukünftig keine scharfen Bestehensgrenzwerte zu fordern, da die zu erwartende Varianz der Ausgangskontamination breit gefächert ist. Für die lokale Auswahl von Desinfektionsmitteln zur Anwendung in medizinischen Einrichtungen können Prüfberichte aus Feldtests jedoch wichtige Entscheidungshilfen für die verantwortlichen Personen geben.

■ Prüfverfahren mit simulierter Anwendung: Phase-3/ Stufe-1-Tests

Prüfungen mit simulierter Anwendung (*simulated use*), bei denen ein Entwicklungssystem zur Untersuchung verschiedener Arten von Anwendungsmustern eingesetzt werden kann, können bei geringerem Prüfaufwand robustere Daten liefern und stellen eine etwas geringere Herausforderung in der Durchführung dar. Allerdings ist die Aussagekraft von *Simulated-use*-Prüfungen für die Effektivität von Desinfektionsmitteln in der realen Anwendung gegenüber Feldtests deutlich geringer und liegt je nach Prüfprotokoll von *Simulated-use*-Prüfungen in der Nähe von Phase-2/Stufe-2-Tests.

So basiert das im Rahmen eines Forschungsprojekts entwickelte Prüfprotokoll [10] auf einer bereits etablierten Phase-2/Stufe-2-Methode, dem sogenannten „4-Felder-Test“ (EN 16615 [11] bzw. VAH-Methode 14.2 [12]), wurde jedoch mit dem Ziel, die in medizinischen Einrichtungen vorhandenen Bedingungen und Herausforderungen für Desinfektionsmittel im Labor zu simulieren, in vielerlei Hinsicht modifiziert. Das dem „4-Felder-Test“ zugrundeliegende Prinzip, das erste von vier hintereinander auf einer Prüffläche aufgezeichneten Testfeldern zu kontaminieren und die Prüffläche mit einem mit Desinfektionsmittel getränktem Tuch von Feld 1 nach Feld 4 und zurück zu wischen, wurde übernommen. Allerdings

wurde sowohl die Kontamination der Prüffläche als auch das Wischverfahren angepasst. In Anlehnung an die von Knobloch et al. entwickelte Touch-Transfer-Methode [5] wird die Prüffläche während einer *Simulated-use*-Prüfung realitätsnah durch das Übertragen der angetrockneten Prüfkontamination mit einem behandschuhten Finger von einer primär kontaminierten Fläche auf die sekundär kontaminierte Fläche bzw. das Feld 1 durchgeführt. Anschließend wird der Wischvorgang nicht standardisiert (keine Vorgaben zur Geschwindigkeit und zum Anpressdruck – kein Einheitsgewicht) und zudem separat von vier Personen durchgeführt, sodass die individuelle Variabilität der Wischtechnik abgebildet wird.

Darüber hinaus wird die Umgebung der medizinischen Einrichtung, in der das zu prüfende Desinfektionsmittel angewendet werden soll, durch die Verwendung des dort vorhandenen Materials simuliert: Gängige und relevante High-Touch-Oberflächenmaterialien (wie z. B. Edelstahl, Melamin und Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymer ABS als Kunststoff für z. B. Lichtschalter) werden als Prüfflächen eingesetzt. Bei der Prüfung von Tränklösungen wird gegebenenfalls das vom Reinigungsmaterial benutzte Wischmaterial verwendet. Überdies werden unmittelbar aus dem Patientenumfeld isolierte Ausbruchs-Stämme als Prüforganismen eingesetzt, um die Praxisnähe der Prüforganismen zu erreichen.

Somit erfüllt die *Simulated-use*-Prüfung zwar nicht alle Anforderungen an einen Phase-3-Test, durch die direkte Simulation der praktischen Anwendung ist sie jedoch das derzeit beste Prüfverfahren, um die Effektivität eines Desinfektionsmittels unter realitätsnahen Bedingungen im Labor zu ermitteln. Solche Verfahren könnten als Phase-3/Stufe-1-Tests bezeichnet werden.

■ Fazit

Die Durchführung von Phase-3-Tests zur Wirksamkeitsprüfung von Desinfektionsmitteln wird zukünftig eine verbesserte Aussagekraft über deren Effektivität in der realen Anwendung ermöglichen. Hierbei repräsentieren Feldtests ohne Einbringung von gezielter Kontamination den höchsten Grad der Annäherung an die realen Gegebenheiten in medizinischen Einrichtungen und sind zu bevorzugen. Auf Grund der typischerweise relativ niedrigen mikrobiellen Belastung auf unbelebten Oberflächen werden jedoch auch Feldtests mit gezielter Kontamination sowie Prüfungen mit simulierter Anwendung (*simulated use*) für die Beurteilung der Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln erforderlich sein. Auf Basis dieser Überlegungen könnten Vorgaben für Phase-3/Stufe-1-Tests, „*Simulated-use*-Tests“ sowie Phase-3/Stufe-2-Tests, „Feldversuche“, definiert werden. Dabei ist eine präzise Methodenbeschreibung nicht möglich, aber ein wichtiger Rahmen zu definieren, der eine Leitschnur für die Durchführung von Phase-3-Tests bietet.

■ Literatur

1. Dinoi A, Feltracco M, Chirizzi D, et al. A review on measurements of SARS-CoV-2 genetic material in air in outdoor and indoor environments: Implication for airborne transmission. *Sci Total Environ.* 2022 Feb 25;809:151137. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.151137.
2. Nörz D, Pfefferle S, Brehm TT, et al. Evidence of surface contamination in hospital rooms occupied by patients infected with monkeypox, Germany, June 2022. *Euro Sur-*

- veill. 2022 Jun;27(26):2200477. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.26.2200477.
3. Knobloch JK, Pfefferle S, Lütgehetmann M, et al. Infectivity of SARS-CoV-2 on Inanimate Surfaces: Don't Trust Ct Value. *Int J of Environ Res Public Health*. 2022; 19(24):17074. <https://doi.org/10.3390/ijerph192417074>
 4. Adams CE, Smith J, Watson V, Robertson C, Dancer SJ. Examining the association between surface bioburden and frequently touched sites in intensive care. *J Hosp Infect*. 2017 Jan;95(1):76–80. doi: 10.1016/j.jhin.2016.11.002.
 5. Knobloch JK-M, Tofern S, Kunz W, Schütze S, Riecke M, Solbach W, et al. “Life-like” assessment of antimicrobial surfaces by a new touch transfer assay displays strong superiority of a copper alloy compared to silver containing surfaces. *PLoS ONE* 2017 Nov 14; 12(11): e0187442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187442>
 6. Schmidt MG, von Dessauer B, Benavente C, et al. Copper surfaces are associated with significantly lower concentrations of bacteria on selected surfaces within a pediatric intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2016 Feb;44(2):203–209. doi: 10.1016/j.ajic.2015.09.008
 7. Malik RE, Cooper RA, Griffith CJ. Use of audit tools to evaluate the efficacy of cleaning systems in hospitals. *Am J Infect Control*. 2003 May;31(3):181–187. doi: 10.1067/mic.2003.34
 8. Dancer SJ. Controlling hospital-acquired infection: focus on the role of the environment and new technologies for decontamination. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Oct;27(4):665–690. doi: 10.1128/CMR.00020-14.
 9. Knoblin B, Ulatowski A, Franke G, et al. Superiority of manual disinfection using pre-soaked wipes over automatic UV-C radiation without prior cleaning. *J Hosp Infect* 2023; Article in Press <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.07.017>
 10. Phase 3-Wirksamkeitsprüfung für Flächendesinfektionsmittel – Feldstudie vs. *Simulated-use*-Test – wie kommen wir der Praxis näher? F. H. H. Brill (Hamburg), J. K. Knobloch (Hamburg) auf der Fachtagung für Krankenhaushygiene der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene am 12. und 13. Mai 2023 in Essen.
 11. DIN EN 16615:2015-06. Chemische Desinfektion und Antiseptika – Quantitatives Prüfverfahren zur Bestimmung der bakteriziden und levuroziden Wirkung auf nicht-porösen Oberflächen mit mechanischer Einwirkung mit Hilfe von Tüchern oder Mops im humanmedizinischen Bereich (4-Felder-Test) – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2/Stufe 2); Deutsche Fassung EN 16615:2015.
 12. Desinfektionsmittel-Kommission im VAH (Hrsg.). Anforderungen und Methoden zur VAH-Zertifizierung chemischer Desinfektionsverfahren. Stand: 2.4.2015 mit Ergänzungen. Wiesbaden: mhp Verlag.

*** Korrespondierender Autor:**

Dr. Jürgen Gebel
 Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit der
 Universitätsklinik Bonn
 VAH-Referenzlabor
 c/o Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit
 Universitätsklinikum Bonn AöR
 Venusberg-Campus 1
 Gebäude 63
 53127 Bonn
 E-Mail: juergen.gebel@ukbonn.de